

USP Performance Verification Test (PVT)

ในกระบวนการควบคุมคุณภาพยา

สุธนา ไพสิน, ศศิดา อยู่สุข

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ผู้อ่านมีความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับการทำ PVT
2. เพื่อชี้ให้เห็นถึงความสำคัญและประโยชน์ของการทำ PVT ในการทดสอบการละลายของยา
3. เพื่อให้สามารถทำการทดสอบ PVT และแปลผลได้อย่างถูกต้อง

1 บทนำ

ยาเป็นหนึ่งในปัจจัยที่สำคัญในการดำรงชีวิตของมนุษย์ โดยยาที่ใช้รักษาโรคมียาหลากหลายรูปแบบ รูปแบบยาที่ใช้กันมากที่สุด คือ ยาเตรียมรูปแบบของแข็ง เช่น ยาเม็ด ยาแคปซูล เป็นต้น ซึ่งประสิทธิภาพการรักษาของยาขึ้นอยู่กับความสามารถในการแตกตัว การละลาย ร่วมกับการดูดซึมยาในร่างกายของผู้ป่วย เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายจำเป็นต้องมีการแตกตัวและการละลายที่ดีจึงจะทำให้การดูดซึมของยาในร่างกายเพิ่มขึ้นส่งผลทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น ดังนั้นการควบคุมคุณภาพยาเตรียมรูปแบบของแข็งจึงต้องมีการกำหนดวิธีและเกณฑ์มาตรฐานของหวัข้อการทดสอบการละลายของยาไว้ด้วย

การทดสอบการละลายของยานั้น จำเป็นต้องใช้เครื่องมือทดสอบการละลายของยาที่เรียกว่า dissolution apparatus ซึ่งแบ่งออกเป็นหลาย apparatus ที่ใช้กันทั่วไปสำหรับยาเตรียมรูปแบบของแข็ง ได้แก่ Apparatus 1 (basket) และ Apparatus 2 (paddle) โดยเครื่องมือที่ใช้ในงานวิเคราะห์ทางยา จำเป็นต้องผ่านการสอบเทียบตามระบบคุณภาพมาตรฐานสากลเพื่อให้ผลการวิเคราะห์เป็นไปอย่างถูกต้อง แม่นยำ และทำให้เกิดความเชื่อมั่นแก่ผู้ช้ยา สำหรับเครื่อง dissolution นั้นต้องมีการสอบเทียบทางกายภาพ หรือที่เรียกว่า mechanical calibration ของอุปกรณ์ต่างๆของเครื่อง dissolution ที่อาจส่งผลกระทบต่อผลการละลายได้ เช่นการแกว่งของแกน basket และ paddle (wobble) การตั้งตรงของ shaft และ vessel (verticality) ความเร็วรอบของการหมุน (rotation speed) การควบคุมอุณหภูมิของ dissolution medium เป็นต้น นอกจากนี้ฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (United States Pharmacopeia; USP) ยังกำหนดการทดสอบ Performance Verification Test หรือ PVT ของเครื่อง dissolution โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงวิธีการทดสอบ PVT โดยอ้างอิงตามข้อกำหนด Analytical Instrument Qualification ของ USP ซึ่งกำหนดให้มีการทดสอบเพื่อรับรองคุณภาพในด้าน Performance Qualification (PQ)

2 การทดสอบสมรรถนะของเครื่องมือทดสอบการละลายของยา (Performance Verification Test; PVT)

PVT เป็นการทดสอบสมรรถนะของเครื่องมือทดสอบการละลายของยาในด้านของ performance qualification ที่ทดสอบเพิ่มนอกจากการทำ mechanical calibration ซึ่งจัดเป็น operation qualification โดยทั่วไปจะกำหนดให้มีการทดสอบ PVT ภายหลังจากการติดตั้ง หรือเคลื่อนย้ายเครื่อง dissolution หรือเมื่อมีการซ่อมบำรุงเครื่องได้แก่ การเปลี่ยน drive belt /circulator นอกจากนี้ยังกำหนดให้ทดสอบเป็นประจำทุก 6 เดือน หรือ 1 ปี เป็นต้น ทั้งนี้เครื่อง dissolution จะต้องผ่านการทำ mechanical calibration ก่อนเสมอที่จะเริ่มทดสอบ PVT

การทดสอบ PVT ได้ถูกระบุไว้ใน USP ใน General Chapter หัวข้อที่ <711> Dissolution ภายใต้หัวข้อการทดสอบความเหมาะสมของอุปกรณ์เครื่องมือ (Apparatus Suitability Test) ซึ่งกำหนดให้ทดสอบเฉพาะ Apparatus 1 (basket) และ Apparatus 2 (paddle) โดยเกณฑ์การยอมรับของ PVT จะใช้ค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต (Geometric mean; GM) และเปอร์เซ็นต์ค่าสัมประสิทธิ์ของการผันแปร (Coefficient of Variances; %CV) เป็นตัวชี้วัดความถูกต้องและแม่นยำของผลการทดสอบภายใต้ระบบคุณภาพ ISO 5725-6 โดยเกณฑ์การยอมรับของ PVT นี้ได้มาจาก Collaborative study จากห้องปฏิบัติการของประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา ประเทศในโซนยุโรป อเมริกาใต้ และเอเชียที่เข้าร่วมจำนวน 25-30 แห่ง

3 เครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบ

3.1 เครื่อง Dissolution เป็นเครื่องมือที่ใช้สำหรับทดสอบการละลายของยาเตรียมรูปแบบของแข็ง ซึ่งประกอบด้วยอุปกรณ์ต่างๆ ดังนี้



ภาพที่ 1 เครื่องมือทดสอบการละลาย

- **Vessel** เป็นภาชนะใส่ทรงกระบอกกันโคลงทำจากแก้วหรือวัสดุที่ไม่ทำปฏิกิริยากับสารอื่น ใช้สำหรับบรรจุ dissolution medium เพื่อใช้ทดสอบการละลายของยา โดยเครื่อง dissolution มีหลายรุ่น ขึ้นกับจำนวนตำแหน่งของ vessel เช่น 6, 7, 8, 12 และ 14 vessel เป็นต้น ทั้งนี้ในการทดสอบการละลายของยาจะทดสอบครั้งละ 6 เม็ด/แคปซูล ดังนั้นการทำ PVT อาจทำเฉพาะ vessel ที่จะใช้ทดสอบการละลายของตัวยาเท่านั้น คือ ทดสอบ PVT 6 vessel ในเครื่อง dissolution ชนิดที่มี 7 หรือ 8 vessel และทดสอบ PVT 12 vessel ในเครื่อง dissolution ชนิดที่มี 14 vessel แต่ vessel ในตำแหน่งที่ไม่ได้ผ่านการทดสอบ PVT จะไม่สามารถใช้ในการทดสอบการละลายของยาในงานประจำได้ ดังนั้น vessel basket paddle และ shaft ที่ใช้จะถูกกำหนดไว้ในแต่ละตำแหน่งโดยอาศัย serial number จึงไม่สามารถใช้สลับกันได้ตั้งแต่ขั้นตอนการสอบเทียบและในงานประจำ

- **อ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ (Water bath)** ทำหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิของ dissolution medium ใน vessel ให้คงที่ตลอดการทดสอบ



ภาพที่ 2 Apparatus 1 (Basket) และ Apparatus 2 (Paddle)

- **Apparatus 1 หรือ Basket** เป็นอุปกรณ์ทดสอบการละลายสำหรับใส่ยาเตรียมรูปแบบของแข็ง ลักษณะเป็นทรงกระบอก ทำจากโลหะสานกันเป็นตะแกรง โดยมีช่องว่างตะแกรงตามข้อกำหนดของ USP หัวข้อ <711> Dissolution

- **Basket shaft** เป็นด้ามต่อของ basket สำหรับต่อเข้ากับแกนหมุนของเครื่อง dissolution

- **Apparatus 2 หรือ Paddle** เป็นอุปกรณ์ทดสอบการละลาย ลักษณะเป็นใบพาย มีด้ามสำหรับต่อเข้ากับแกนหมุนของเครื่อง dissolution

3.2 เทอร์โมมิเตอร์ที่ผ่านการสอบเทียบ (Calibrated thermometer)

3.3 นาฬิกาจับเวลาที่ผ่านการสอบเทียบ (Calibrated stopwatch)

3.4 เครื่องกวนสารพร้อมให้ความร้อน (Hot plate stirrer)

3.5 แท่งแม่เหล็กสำหรับใช้กับเครื่องกวนสาร (Magnetic stirrer)

3.6 ชุดกรองสุญญากาศคือ เครื่องมือสำหรับกรอง dissolution medium ประกอบด้วย เครื่องปั๊มสุญญากาศ กรวยกรอง และขวดรองรับสาร

3.7 เครื่องชั่งสำหรับงานวิเคราะห์ที่ผ่านการสอบเทียบ (Calibrated analytical balance)

4 ขั้นตอนการทดสอบ PVT

4.1 สารมาตรฐานที่ใช้ในการทดสอบ (Reference material) ได้แก่

4.1.1 USP Prednisone Reference Standard

เป็นสารมาตรฐาน Prednisone ที่มีความบริสุทธิ์สูง ผลิตโดย USP เพื่อใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณกำหนดให้ใช้รุ่นที่ผลิตล่าสุด (Current lot) เสมอ โดยสารมาตรฐานที่ใช้ในการทำ PVT นั้นจะต้องถูกเก็บรักษาตามที่ระบุในใบ USP Certificate และการเตรียมสารละลายมาตรฐาน กำหนดให้เตรียมภายในวันที่ทำการทดสอบ

4.1.2 USP Prednisone Tablets Reference Standard

เป็นยาเม็ด Prednisone ขนาดความแรง 10 มิลลิกรัม ผลิตขึ้นโดย USP บรรจุในแผงบลิสเตอร์ ซึ่งต้องเก็บในที่แห้ง อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส และป้องกันความชื้นเพราะความชื้นจะส่งผลต่อการละลายของเม็ดยา ดังนั้นควรเก็บเม็ดยาในแผงบรรจุจนกว่าจะทำการทดสอบ และต้องตรวจสอบรุ่นการผลิตและวันหมดอายุของสารมาตรฐานทุกครั้งก่อนใช้งาน โดยตรวจสอบจากเว็บไซต์ทางการของ USP (www.usp.org)



ภาพที่ 3 USP Prednisone Tablets Reference Standard

LABEL TEXT



PREDNISONE TABLETS 30 tablets

The nominal weight of prednisone in each tablet is 10 mg. Use only whole tablets. See the certificate for additional information. Store in a dry place. Store at controlled room temperature not exceeding 25°C. Unused or unopened blister strips should be kept in the secondary package.



Danger! Causes eye irritation. Suspected of damaging fertility or the unborn child. Causes damage to organs (endocrine system) through prolonged or repeated exposure.

Obtain special instructions before use. Do not handle until all safety precautions have been read and understood. Wash thoroughly after handling. Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. If in eyes: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. If eye irritation persists: Get medical advice/attention. If exposed or concerned: Get medical advice/attention. Store locked up. Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

For use with specified USP compendial tests. Not for use as a drug. See SDS prior to use at www.usp.org/ods.

LOT: R001B0

USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666

CAT. NO. 1559505 Material mfd. in Spain



ภาพที่ 4 ฉลาก USP Prednisone Tablets RS

4.2 ตัวกลางที่ใช้ทดสอบการละลาย (Dissolution medium)

การทดสอบ PVT ใน Apparatus 1 และ 2 จะใช้ dissolution medium เป็นน้ำตามที่ระบุในใบ USP Certificate โดยจะต้องทำการกำจัดฟองอากาศในน้ำ ทั้งนี้เพราะปัจจัยที่มีผลต่อการละลาย คือ ฟองอากาศ เนื่องจากการละลายของฟองอากาศใน dissolution medium จะมีผลต่อการทดสอบ ทำให้ค่าการละลายของตัวยาในการทดสอบนั้นสูงกว่าหรือต่ำกว่าความเป็นจริง ผลการทดสอบที่ได้จึงไม่ถูกต้อง

4.2.1 วิธีการกำจัดฟองอากาศ (Deaeration)

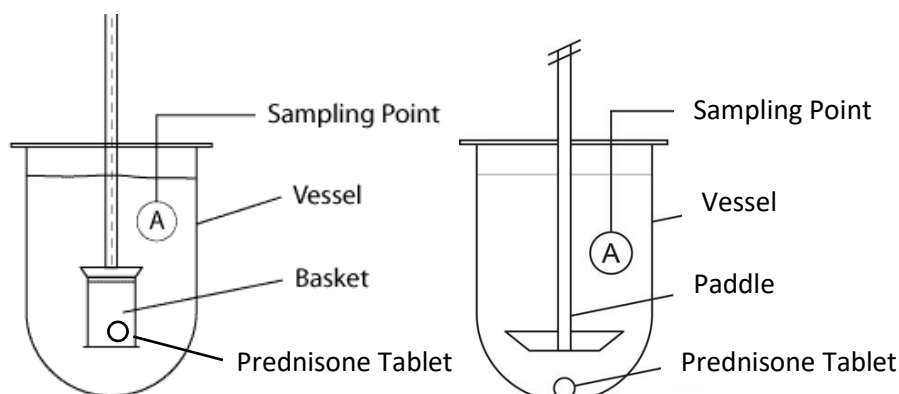
อุ่นน้ำซึ่งเป็น dissolution medium ให้อยู่ในช่วงอุณหภูมิประมาณ 41-45 องศาเซลเซียส พร้อมปั่นไล่ฟองอากาศโดยใช้ magnetic stirrer จากนั้นกรองน้ำภายใต้ภาวะสุญญากาศผ่าน membrane filter ขนาด 0.45 ไมโครเมตร (HVLP type หรือเทียบเท่า) และปั่นไล่ฟองอากาศโดยใช้ magnetic stirrer ต่ออีก 5 นาที เมื่อเตรียมเสร็จแล้วนำไปใช้ทันทีโดยอุณหภูมิของ dissolution medium ไม่ควรต่ำกว่า 37 องศาเซลเซียสก่อนเริ่มทำการทดสอบ

4.3 ขั้นตอนการทดสอบ

ภายหลังจากการกำจัดฟองอากาศในน้ำที่เป็น dissolution medium แล้ว ให้เริ่มทำการทดสอบตามขั้นตอนดังนี้

- 4.3.1 ชั่งน้ำให้ได้น้ำหนักประมาณ 499 กรัม (เท่ากับ 500 มิลลิลิตร) ลงในแต่ละ vessel ที่ใช้ในการทดสอบ พร้อมบันทึกค่าน้ำหนัก
- 4.3.2 ประกอบอุปกรณ์เครื่อง dissolution ได้แก่ vessel shaft basket/paddle ควรบันทึกหมายเลขและตำแหน่งของอุปกรณ์ที่ใช้ โดยคงตำแหน่งของอุปกรณ์ที่ใช้ไว้ที่ตำแหน่งเดิมตลอดกระบวนการทดสอบ เพื่อการตรวจสอบเมื่อเกิดความผิดพลาดกับผลการทดสอบ
- 4.3.3 อุ่น dissolution medium ให้อุณหภูมิที่ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส โดยใช้เทอร์โมมิเตอร์วัดอุณหภูมิ
- 4.3.4 นำเม็ดยา USP Prednisone Tablets RS ออกจากแผงบรรจุ โดยห้ามกดหรือดันเม็ดยาเนื่องจากอาจทำให้เม็ดยาเกิดความเสียหาย และควรใช้เม็ดยาทันทีหลังจากนำเม็ดยาออกจากแผงแล้วเพื่อป้องกันเม็ดยาชื้น ทั้งนี้สามารถนำเม็ดยาไปทำการทดสอบ PVT ได้โดยไม่จำเป็นต้องชั่งน้ำหนักเม็ดยาแต่ละเม็ดก่อนทดสอบ
- 4.3.5 เริ่มต้นการทดสอบแต่ละ apparatus โดยใช้ความเร็วรอบการหมุน 50 รอบต่อนาที ใช้ระยะเวลา 30 นาที
 - Apparatus 1 (Baskets) วางเม็ดยาลงใน basket ที่แห้ง ประกอบ basket เข้ากับ shaft เริ่มจับเวลาการทดสอบหลังจาก basket จุ่มลงใน dissolution medium
 - Apparatus 2 (Paddles) หย่อนเม็ดยาลงใน vessel ทุกตำแหน่งพร้อม ๆ กัน เริ่มจับเวลาการทดสอบหลังจากเม็ดยาจมลงสู่ก้นของ vessel

- 4.3.6 สังเกตการละลายของเม็ดยา ลักษณะการแตกตัวของยา ลักษณะของการหมุนของ basket/paddle และการเกิดฟองอากาศ
- 4.3.7 เมื่อครบเวลา 30 นาที ให้ดูดสารละลายตัวอย่าง (sampling) ที่ตำแหน่งกึ่งกลางระหว่าง ผิวหน้าของ dissolution medium และส่วนบนสุดของ basket/paddle และให้ห่างจาก ขอบ vessel ไม่น้อยกว่า 1 เซนติเมตร เรียกตำแหน่งนี้ว่า Sampling Point (A) ดัง แสดงในภาพที่ 5



ภาพที่ 5 Sampling point (A)

- 4.3.8 กรองสารละลายทันทีหลังจากการ sampling สารละลายจาก vessel เพื่อป้องกันการละลายของยาเพิ่มเมื่อเวลาผ่านไป กรองโดยใช้หัวกรองชนิด PVDF ขนาด 0.45 ไมโครเมตร ทั้งสารละลายที่กรอง 5 มิลลิลิตรแรก แล้วเก็บสารละลายส่วนที่เหลือ
- 4.3.9 นำสารละลายไปวัดค่าการดูดกลืนแสง (absorbance) ที่ความยาวคลื่น 242 นาโนเมตร โดยใช้เครื่องสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (UV-VIS spectrophotometer) เพื่อหาปริมาณของ Prednisone ที่ละลาย โดยเทียบกับสารละลายมาตรฐาน USP Prednisone Reference Standard ที่ทราบความเข้มข้น
- 4.3.10 นำค่า absorbance ที่ได้จากการวิเคราะห์ไปคำนวณหาค่า % labeled amount เพื่อนำไปคำนวณหาค่า GM และ %CV

4.4 การแปลผล (Test Interpretation)

การทดสอบสามารถเลือกทำการทดสอบได้ 2 แบบ คือ Single-Stage Test หรือ Two-Stage Test

4.4.1 การทดสอบแบบ Single-Stage

1. ทดสอบการละลายทุกตำแหน่งของ vessel โดยใช้ USP Prednisone Tablets RS ตำแหน่งละ 1 เม็ด บันทึกค่าเปอร์เซ็นต์การละลาย ณ เวลาที่กำหนด เปลี่ยนค่าดังกล่าวให้อยู่ในรูป natural log scale แล้วหาค่าเฉลี่ย และค่าการผันแปร (สำหรับเครื่องที่มี 12 หรือ 14 ตำแหน่ง ให้ใช้ค่าดังกล่าว โดยไม่ต้องทำการทดสอบเพิ่มเติม)
2. สำหรับเครื่องที่มีน้อยกว่า 12 ตำแหน่ง ให้ทำตามขั้นตอนที่ 1 ซ้ำอีกครั้ง แล้วคำนวณหาค่าเฉลี่ยและค่าการผันแปร

3. คำนวณหาค่าเฉลี่ยของค่าเฉลี่ย 2 ค่า และ ค่าการผันแปร 2 ค่า ที่ได้จากขั้นตอนที่ 1 และ 2
4. แปลงค่าที่ได้จากขั้นตอนที่ 3 เป็นค่า GM และ %CV
5. เปรียบเทียบผลที่ได้จากขั้นตอนที่ 4 กับช่วงเกณฑ์ที่ยอมรับของ Single-Stage ในตารางที่ 1 โดยที่ค่า GM ต้องไม่ออกนอกช่วงที่กำหนด และค่า %CV ต้องไม่มากกว่าที่กำหนด หากทั้งสองค่าอยู่ในเกณฑ์ดังกล่าว แปลว่า เครื่องผ่านเกณฑ์การทดสอบ PVT

4.4.2 การทดสอบแบบ Two-Stage

1. ทดสอบการละลายทุกตำแหน่งของ vessel โดยใช้ USP Prednisone Tablets RS ตำแหน่ง ละ 1 เม็ด บันทึกค่าเปอร์เซ็นต์การละลาย ณ เวลาที่กำหนด เปลี่ยนค่าดังกล่าวให้อยู่ในรูป natural log scale หาค่าเฉลี่ยและค่าการผันแปร
2. แปลงค่าที่ได้จากขั้นตอนที่ 1 เป็นค่า GM และค่า %CV แล้วเปรียบเทียบกับช่วง เกณฑ์ที่ยอมรับของ 1st Stage of Two Stages ในตารางที่ 1 โดยที่ค่า GM ต้องไม่ออก นอกช่วงที่กำหนด และค่า %CV ต้องไม่มากกว่าที่กำหนด
3. ถ้าทั้งสองค่าในขั้นตอนที่ 2 อยู่ในเกณฑ์ดังกล่าว แปลว่า เครื่องผ่านเกณฑ์การทดสอบ PVT แต่หากค่าใดค่าหนึ่งไม่อยู่ในเกณฑ์ 1st Stage of Two Stages ให้ทำการทดสอบต่อ ในขั้นตอนที่ 4
4. กรณีหาค่า %CV ที่คำนวณได้จากขั้นตอนที่ 2 มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ Futility factor ไม่ ต้องทำการทดสอบต่อใน 2nd Stage of Two Stages โดยพิจารณาจาก apparatus และ จำนวน vessel ที่ใช้ ดังแสดงในตารางที่ 2
5. ทำการทดสอบซ้ำในขั้นตอนที่ 1 บันทึกค่าเปอร์เซ็นต์การละลาย ณ เวลาที่กำหนด เปลี่ยน ค่าดังกล่าวให้อยู่ในรูป natural log scale แล้วหาค่าเฉลี่ยและค่าการผันแปร
6. คำนวณหาค่าเฉลี่ยของค่าเฉลี่ย 2 ค่า และค่าการผันแปร 2 ค่า ที่ได้จากขั้นตอนที่ 1 และ 4
7. แปลงค่าที่ได้จากขั้นตอนที่ 5 เป็นค่า GM และค่า %CV
8. เปรียบเทียบผลที่ได้จากขั้นตอนที่ 6 กับช่วงเกณฑ์ที่ยอมรับของ 2nd Stage of Two Stages ในตารางที่ 1 โดยที่ค่า GM ต้องไม่ออกนอกช่วงที่กำหนด และค่า %CV ต้องไม่ มากกว่าที่กำหนด หากทั้งสองค่าอยู่ในเกณฑ์ดังกล่าว แปลว่า เครื่องผ่านเกณฑ์การทดสอบ PVT

4.5 เกณฑ์การยอมรับ (Acceptance limits)

ตารางที่ 1 เกณฑ์การยอมรับของผลการทำ PVT (*ค่าที่แสดงใช้สำหรับรุ่นที่ผลิต R05991)

Apparatus	# of vessels	Single-Stage		Two-Stage			
				1 st Stage of Two Stages		2 nd Stage of Two Stages	
		GM*	%CV	GM*	%CV	GM*	%CV
1	6	56-88	12	61-81	8.6	56-88	11
	7		11			56-87	
	8	56-87					
	12	na					
	14	56-88		na			
2	6	28-39	7.3	29-37	5.5	28-39	7.2
	7		7.2			7.1	
	8		7.0			7.0	
	12		7.2	na			
	14		7.1	na			

* Percent of the labeled amount of prednisone dissolved at 30 minutes at 50-rpm

ตารางดังกล่าวแสดงเกณฑ์การยอมรับของผลการทดสอบ PVT ของ USP Prednisone Tablet Reference Standard รุ่นที่ผลิต R05991 เท่านั้น เนื่องจากเกณฑ์การยอมรับของการทดสอบ PVT จะแตกต่างกันในแต่ละรุ่นที่ผลิต สำหรับรายละเอียดผลการทดสอบ PVT และการคำนวณผลดังกล่าวจะระบุอยู่ในใบ USP Certificate ของ USP Prednisone Tablets Reference Standard ตามรุ่นที่ผลิตล่าสุด (current lot) นักวิเคราะห์ต้องตรวจสอบทุกครั้งก่อนทำการทดสอบโดยสามารถสืบค้นได้จากเว็บไซต์ www.usp.org

ตารางที่ 2 Futility Factor

Apparatus	No. of Vessel		
	6	7	8
1	6	16	16
2	10	10	10

4.6 การคำนวณ

การคำนวณ GM และ %CV สามารถคำนวณได้ 2 วิธี คำนวณโดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel® ดังแสดงในภาพที่ 6 หรือใช้โปรแกรมคำนวณผลในเว็บไซต์ USP (Web calculation tool) ดังแสดงในภาพที่ 7

Run 1: $x_1, x_2, \dots, x_n$ in natural log scale: $\ln x_1, \ln x_2, \dots, \ln x_n$
 Run 2: $x_{n+1}, x_{n+2}, \dots, x_{2n}$ in natural log scale: $\ln x_{n+1}, \ln x_{n+2}, \dots, \ln x_{2n}$

1st Stage of Two-Stage for $n=6, 7, 8$ and Single-Stage for $n=12, 14$:
 $GM1 = \exp(\text{average}(\ln x_1 : \ln x_n))$
 $\%CV1 = 100 * \sqrt{\exp(\text{var}(\ln x_1 : \ln x_n)) - 1}$

Single-Stage or 2nd Stage of Two-Stage for $n=6, 7, 8$:
 $GM = \exp(\text{average}((\text{average}(\ln x_1 : \ln x_n)), (\text{average}(\ln x_{n+1} : \ln x_{2n})))) = \exp(\text{average}(\ln x_1 : \ln x_{2n}))$
 $\%CV = 100 * \sqrt{\exp(\text{average}((\text{var}(\ln x_1 : \ln x_n)), (\text{var}(\ln x_{n+1} : \ln x_{2n})))) - 1}$

exp: exponential (e^x) var: variance sqrt: square root *: multiply 100: conversion factor to percentage

ภาพที่ 6 การคำนวณค่า GM และ %CV โดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel®

Performance Verification Test Calculation Tool

Q1. Please select the Reference Standard Lot: R05991 ▼

Q2. Which Dissolution Apparatus are you using?

Basket
Paddle

Q3. Which configuration of dissolution test assemblies are you using?

6
7
8
12
14

Q4. Please choose the testing procedure you will be using to perform your calculation?

1-stage
2-stage

Submit Data

PVT Calculation Tool V2.0

Apparatus 1 -- 1-stage test for equipment with 6 positions

This worksheet is for use for the PVT for Apparatus 1 with 6 positions where a decision has been made to use the 1-stage option

The valid use of the PVT requires that the choice of 1- or 2-stage testing is made before beginning testing. The use of this worksheet is not valid if the choice of 1- or 2-stage testing is made after examining the data.

Acceptance criteria for USP Prednisone Tablets RS, R05991

GeoMean, lower	56
GeoMean, upper	88
%CV, upper	12

Enter data as amount dissolved at 30 minutes as percent of 10 mg.
(Data entered with more than three decimals will be rounded to three.)

Run 1 Data

Vessel 1

Vessel 2

Vessel 3

Vessel 4

Vessel 5

Vessel 6

Run 2 Data

Vessel 1

Vessel 2

Vessel 3

Vessel 4

Vessel 5

Vessel 6

Submit Data

Apparatus 2 -- 1-stage test for equipment with 6 positions

This worksheet is for use for the PVT for Apparatus 2 with 6 positions where a decision has been made to use the 1-stage option

The valid use of the PVT requires that the choice of 1- or 2-stage testing is made before beginning testing. The use of this worksheet is not valid if the choice of 1- or 2-stage testing is made after examining the data.

Acceptance criteria for USP Prednisone Tablets RS, R05991

GeoMean, lower	28
GeoMean, upper	39
%CV, upper	7.3

Enter data as amount dissolved at 30 minutes as percent of 10 mg.
(Data entered with more than three decimals will be rounded to three.)

Run 1 Data

Vessel 1

Vessel 2

Vessel 3

Vessel 4

Vessel 5

Vessel 6

Run 2 Data

Vessel 1

Vessel 2

Vessel 3

Vessel 4

Vessel 5

Vessel 6

Submit Data

ภาพที่ 7 การคำนวณค่า GM และ %CV โดยใช้ Web calculation tool

5 บทสรุป

การทดสอบ PVT ของเครื่องมือ dissolution เป็นการดูความเหมาะสมของเครื่องมือที่ใช้วิเคราะห์ และเป็นการประกันคุณภาพผลการทดสอบว่ามีความถูกต้องแม่นยำได้ในระดับหนึ่ง ในกรณีที่ผลการทดสอบ PVT ที่ได้ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด อาจต้องพิจารณาถึงปัจจัยอื่นนอกเหนือจากเครื่องมือที่ทำการทดสอบ ได้แก่ สภาพแวดล้อมของเครื่องมือ เช่น การวางเครื่อง dissolution ใกล้กับเครื่อง sonicate หรือเครื่องเขย่า ที่ทำให้เกิดการสั่นสะเทือน (Vibration) เป็นต้น การเก็บรักษายาเม็ด prednisone ที่ใช้ทดสอบ รวมถึงความชำนาญของนักวิเคราะห์ ซึ่งนักวิเคราะห์ต้องหาสาเหตุและแก้ไขให้เหมาะสม ทั้งนี้การสอบเทียบเครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์อย่างสม่ำเสมอจะทำให้นักวิเคราะห์มีความเชื่อมั่นในเครื่องมือวิเคราะห์ที่ใช้ ผลการวิเคราะห์มีความถูกต้องแม่นยำ เพื่อให้กระบวนการควบคุมคุณภาพยาเป็นไปตามมาตรฐานสากล สร้างความมั่นใจในคุณภาพของยาแก่บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนผู้ช้ยา

6 เอกสารอ้างอิง

1. United States Pharmacopeial Convention. <711> Dissolution. The United States Pharmacopeia - National Formulary: USP 40 - NF 35 2017. 35th ed. Baltimore, MD: The United Book Press, Inc.; 2016. p. 588-98.
2. United States Pharmacopeial Convention. <1058> Analytical Instrument Qualification. The United States Pharmacopeia - National Formulary: USP 40 - NF 35 2017. 35th ed. Baltimore, MD: The United Book Press, Inc.; 2016. p. 1137-43.
3. Dissolution Toolkit Procedures for Mechanical Calibration and Performance Verification Test Apparatus 1 and Apparatus 2. [Internet]. 2010 [cited 2017 Dec 5]. Available from: <http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/reference-standards/dissolution-toolkit-version2.pdf>.
4. Certificate of Prednisone Tablets. [Internet]. 2017 [cited 2017 Dec 12]. Available from: http://store.usp.org/OA_HTML/usp3_ibeuspcertiPrevLot.jsp?&CatalogNo=1559505.
5. Calculation Tool for Performance Verification Test Calculations. [Internet]. 2017 [cited 2017 Dec 12]. Available from: <http://apps.usp.org/app/USPNF/pvtCalculationTool/>.